



Gradu Amaierako Lana / Trabajo Fin de Grado

Medikuntza Gradua / Grado en Medicina

**Características de los nuevos pacientes con
infección por VIH sin tratamiento
antirretroviral previo en el área de Bilbao
durante el período
2013-2017**

Egilea /Autor:

Ana Martínez Muñoz

Zuzendaria / Director/a:

Josu Baraia-Etxaburu Artetxe

© 2018, Ana Martínez Muñoz

<http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

ABREVIATURAS UTILIZADAS

CDC: Centers for Disease Control

CMV: Citomegalovirus

CoRIS: Cohorte de la Red Española de Investigación en SIDA

CV: carga viral

ECDC: European Centre for Disease Prevention and Control.

EDS: enfermedades defintorias de sida

HSH: hombres que tienen sexo con hombres

HTS: heterosexuales

II: inhibidor de la integrasa

IP: inhibidores de la proteasa

ITIAN: inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleósido

ITINN: inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósido

ITS: infecciones de transmisión sexual

LMP: leucoencefalopatía multifocal progresiva

RIS: Red Española de Investigación en Sida

OMS: Organización Mundial de la Salud

OSI Bilbao-Basurto: Organización Sanitaria Integrada Bilbao-Basurto

SIDA: síndrome de la inmunodeficiencia humana

TAR: tratamiento antirretroviral

TARGA: tratamiento antirretroviral de gran actividad

TBC: tuberculosis

UDVP: usuarios de drogas por vía parenteral

UNAIDS: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH y sida)

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

VHC: virus de la hepatitis C

ÍNDICE

1. Resumen	1
2. Introducción	3
2.1.Objetivos	7
3. Material y métodos	7
3.1.Diseño del estudio	7
3.2.Población del estudio	9
3.3.Variables estudiadas	9
3.4.Análisis estadístico	12
3.5.Aspectos éticos	12
4. Resultados	13
5. Discusión	25
6. Limitaciones del estudio	32
7. Conclusiones	32
8. Agradecimientos	33
9. Bibliografía	34

1. RESUMEN

OBJETIVO: Conocer los aspectos sociodemográficos, clínicos y analíticos de los nuevos pacientes con infección por VIH sin tratamiento antirretroviral (TAR) previo, en el área de Bilbao durante el período comprendido entre los años 2013 y 2017 y comparar nuestros datos con los de la literatura.

MATERIAL Y METODOS: Estudio de los pacientes incluidos en la base de datos del Servicio de Enfermedades Infecciosas de la OSI-Bilbao Basurto entre los años 2013 y 2017. Esta base forma parte de la Cohorte de la Red Española de Investigación en Sida (CoRIS); la cual es abierta, prospectiva y multicéntrica.

RESULTADOS: Se han analizado 183 pacientes, siendo el 83% hombres y con una mediana de edad de 36 años. La mayoría son españoles (65%) con un 35% de inmigrantes. El mecanismo de transmisión predominante fue el contagio por vía homo-bisexual (HSH) (55,7%), seguido del heterosexual (37,1%) y de los usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP) (6%). Los hombres heterosexuales presentan una probabilidad 2,7 veces mayor de tener linfocitos T CD4 menores de 200 y una probabilidad 3,6 veces mayor de ser diagnosticados en un estadio C ($p<0,001$). Los UDVP presentan un riesgo 4,3 veces mayor de fallecimiento con respecto al grupo de transmisión sexual ($p<0,001$) asociado al mayor tiempo que transcurre entre el diagnóstico de la infección por VIH y su inicio del TAR. Un 20% de los pacientes desarrollaron alguna enfermedad definitoria de sida (EDS), siendo la más frecuente la neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. El 46% de la población a estudio debutó con un diagnóstico tardío, definido como la presencia de linfocitos T DC4 menores a 350. Este retraso diagnóstico ocurrió con mayor frecuencia entre los hombres heterosexuales (54,5%) que entre los HSH (39,2%). A lo largo del período del estudio se ha disminuido en toda la población el tiempo entre la confirmación de la infección por VIH y el inicio de TAR (de 6,5 meses antes de junio de 2015 a 2,7 después de esa fecha). La inmensa mayoría de pacientes toman TAR (93%) y el 92,3% presentan una carga viral indetectable al final del período de estudio. Tan sólo un 3,2% de los pacientes se ha perdido durante el seguimiento y la mortalidad global ha sido del 4,9%.

CONCLUSIONES: En nuestro estudio existe un predominio de hombres que tienen sexo con hombres (HSH) entre las nuevas infecciones de VIH por lo que resulta fundamental insistir en las medidas preventivas enfocadas a este colectivo. Dada la alta tasa de diagnóstico tardío de la infección por VIH (46%), habría que sensibilizar a los profesionales sanitarios para mejorar en gran medida el diagnóstico precoz, especialmente en los hombres heterosexuales con prácticas de riesgo inseguras. Además, es preciso realizar un esfuerzo especial para retener en cuidados sanitarios a los usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP) porque es el grupo que presenta mayor mortalidad. Por último, cabe destacar que los pacientes de la OSI Bilbao-Basurto tienen una excelente cobertura del TAR (93%), con una buena respuesta al mismo (93,2% con carga viral indetectable) y que la inmensa mayoría no abandona los cuidados sanitarios (96,7%).

2. INTRODUCCIÓN

Treinta y siete años han pasado desde las primeras descripciones del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida, enfermedad infecciosa provocada por el VIH (virus de la inmunodeficiencia humana)^{1,2}. En este tiempo se ha avanzado de forma espectacular en el conocimiento y en el tratamiento de esta infección, pasando de ser una enfermedad mortal a una enfermedad crónica gracias al desarrollo de fármacos antirretrovirales cada vez más potentes, pero no hay que olvidar que a día de hoy, la infección por VIH sigue siendo una pandemia que afecta tanto a países en vías de desarrollo como países desarrollados y que ha acabado con la vida de 35 millones de personas desde sus inicios.

En la actualidad, 36,7 millones de personas viven con el VIH y se diagnostican 5.000 nuevas infecciones al día, lo que supone una incidencia de aproximadamente 2 millones en los últimos años³ (Figura 1). Más de la mitad de las nuevas infecciones ocurren en África subsahariana, donde el mecanismo de transmisión principal es el heterosexual y donde la mujer es la más afectada³. En esta zona se encuentra Swazilandia, el país con la prevalencia más alta del mundo, un 26%.⁴

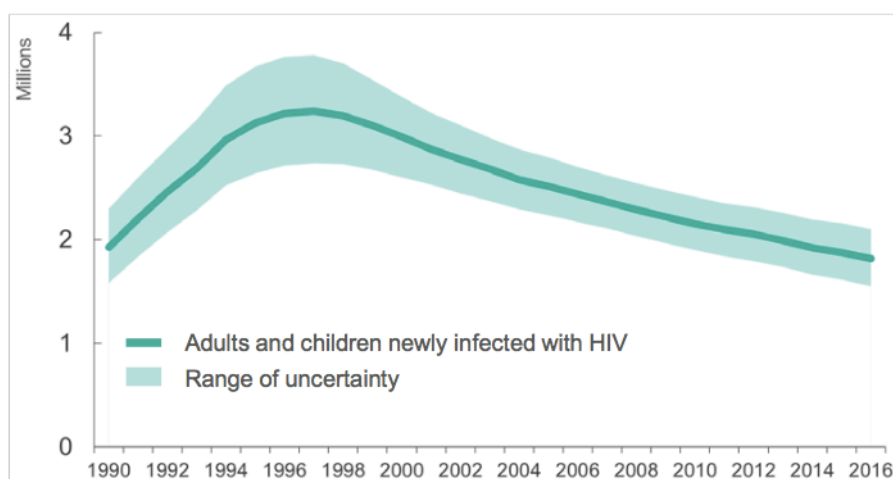


Figura 1. Tendencia de incidencia a nivel global. Número total de casos de infección por VIH desde inicio de la epidemia: 76,1 millones de personas.³

En cuanto a los mecanismos de transmisión, a nivel global, las prácticas heterosexuales de riesgo suponen alrededor del 75% de los nuevos casos de infección

por VIH. Sin embargo, si nos centramos en los países más desarrollados, como Estados Unidos, el 70% se dan en hombres que tienen sexo con hombres (HSH).^{5,6} Mientras tanto, en Europa existen dos tendencias diferentes. Europa Occidental, similar a EEUU, con un claro patrón ascendente de infecciones en HSH y la Europa Oriental con un aumento del 74% de la vía heterosexual y del 35% de los UDVP (usuarios de drogas por vía parenteral)⁶ (Figura 2).

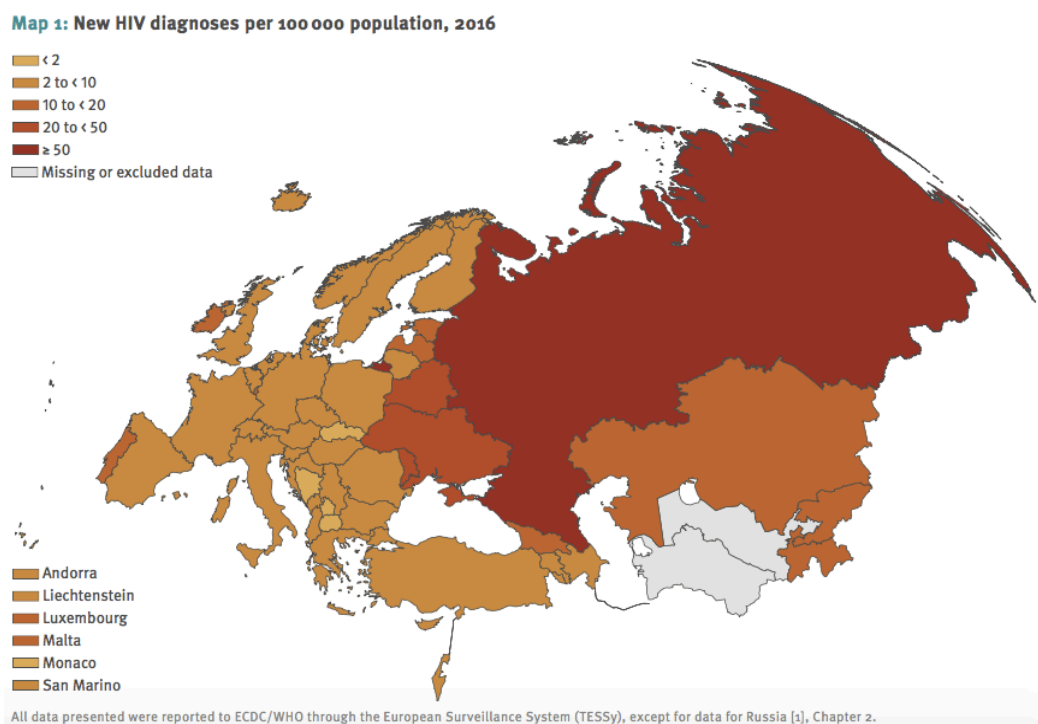


Figura 2. Mapa de nuevas infecciones por VIH por cada 100.000 habitantes. Diferencias entre la Europa Occidental y la Europa Oriental.⁶

Podría parecer que con estos datos, regresamos a los inicios de la epidemia del sida, cuando los más afectados eran los homosexuales y los UDVP, ya que tras unos años de mayor concienciación por parte de estos colectivos, está volviendo a haber un aumento en la incidencia de infección por VIH entre ellos.

El origen de este cambio epidemiológico en el mundo desarrollado, es debido a la falta de seguimiento de las medidas para evitar la transmisión de la infección, como es la utilización del preservativo entre los HSH, a pesar de las campañas de prevención. Por otro lado, tanto en Asia Central como en Europa Oriental se está incrementando la transmisión del VIH por UDVP debido al aumento importante del consumo de drogas en estas zonas, como ocurrió en los años 90 en España, y sobre

todo porque los países afectados aún no han instaurado medidas de salud pública de disminución de riesgos, como son los programas de intercambio de jeringuillas y de tratamiento sustitutivo con metadona.

La introducción de la terapia antirretroviral (TAR), desde el primer fármaco, la zidovudina en 1987 hasta la generalización de la TARGA (terapia antirretroviral de gran actividad) en 1996, ha supuesto un cambio en la epidemiología de la infección por VIH. Se ha logrado un incremento espectacular de la supervivencia gracias a la TAR, aumentando por ende, la prevalencia global de la infección.⁵

Por otro lado, se ha objetivado una disminución del 38% de la incidencia de la infección por VIH a nivel mundial en comparación con la década anterior, gracias a la mayor concienciación de este problema de salud y al acceso a los tratamientos (Figura 1). Sin embargo, hay lugares donde la tendencia es la contraria. En Europa Oriental y en Asia Central ha aumentado un 60% debido al repunte en el consumo de drogas por vía parenteral y en las relaciones heterosexuales de riesgo que ha habido en los últimos años.³ (Figura 2).

Los UDVP representan el 41% de los nuevos casos, predominando éstos en Rusia. Y como consecuencia de este hecho, el 75% de los casos nuevos de sida en Europa se dieron en el Este.⁶

Paralelamente, la mortalidad global ha disminuido un 48% desde la última década, y actualmente se producen un millón de muertes anuales relacionadas con la infección por VIH. Por el contrario, en Asia Central y en Europa Oriental ha aumentado la mortalidad en un 38%.³

La tasa de nuevos diagnósticos en España (7,22/100.000 habitantes)⁷ es ligeramente superior al resto de países de la Europa Occidental (6,2/100.000 habitantes).⁶ (Figura 3). El número de casos de sida, en cambio, ha ido disminuyendo en España cada año, situándose en 412 casos en el año 2016.⁷

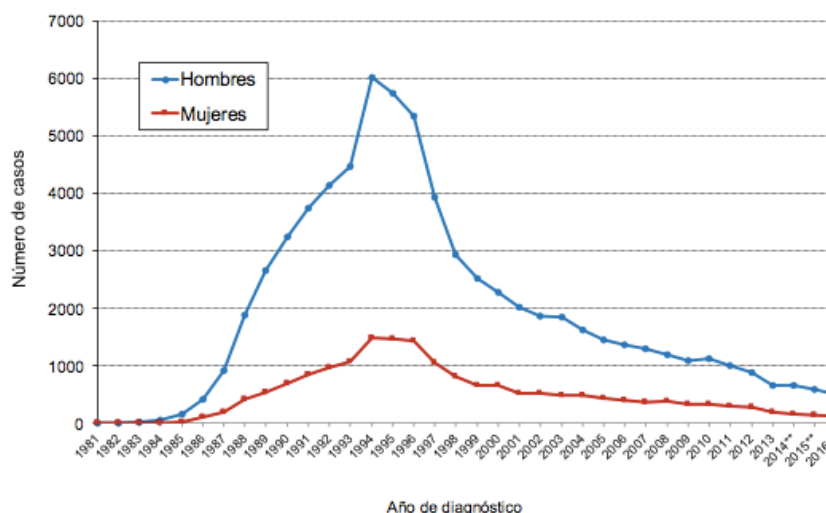


Figura 3. Tendencia de casos de sida a nivel nacional. El número total casos de sida en España desde el inicio de la epidemia han sido 86.663, alcanzándose el cénit a mediados de los años 90. Desde la generalización del TARGA, en el año 1996, ha sufrido un declive progresivo.⁷

Con lo que respecta al País Vasco, en el año 2016 hubo 158 nuevos casos de infección por VIH, cifra similar a años previos es decir, no se está produciendo la disminución de incidencia esperable (Figura 4). Predominó en los hombres, en los vizcaínos y el mecanismo de transmisión principal fue la vía homosexual/bisexual. El mayor número de diagnósticos se realizaron en la OSI Bilbao-Basurto. Al igual que a nivel nacional, la tendencia de los casos de sida ha sido decreciente desde el uso de la TARGA.^{8,9}

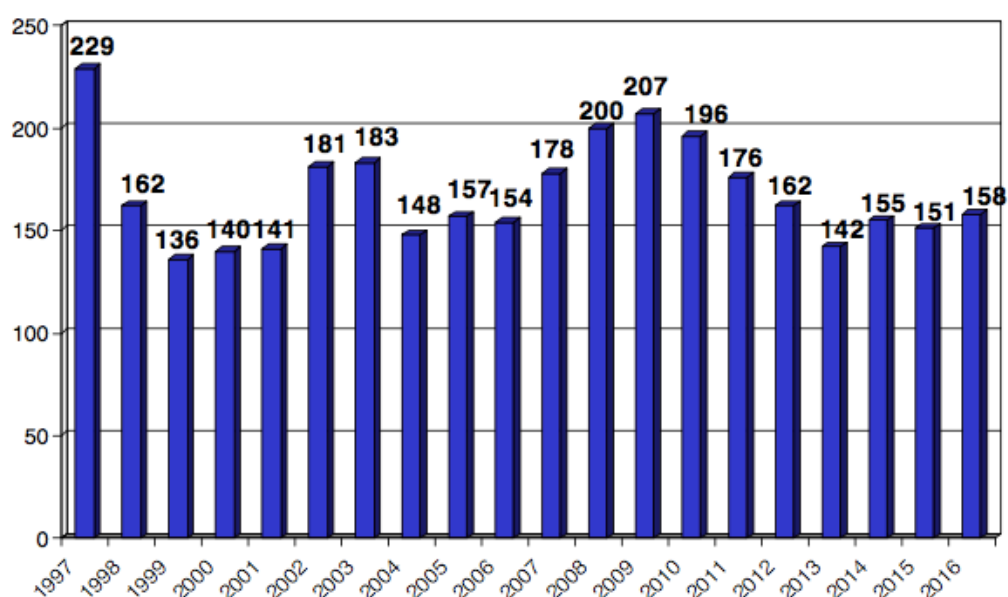


Figura 4. Tendencia de la incidencia a nivel del País Vasco. Número total de infecciones por VIH desde el inicio de la epidemia: 3.356.^{8,9}

Una gran iniciativa por parte de UNAIDS es lograr para el año 2030 los objetivos 90-90-90, que consisten en que: 1. El 90% de las personas que viven con VIH conozcan su estado serológico; 2. El 90% de los conocedores de su seropositividad reciban TARGA y 3. El 90% de las personas en tratamiento presenten supresión de carga viral. Para ello, los esfuerzos internacionales se están concentrando en aumentar los servicios donde se realizan pruebas del VIH, disminuir el precio de pruebas de carga viral, disminuir el coste de los fármacos y aumentar el acceso al TAR, especialmente en los países con pocos recursos.

Según el informe UNAIDS de 2017, se estima que unas 20,7 millones de personas con VIH tienen acceso a la farmacoterapia antirretroviral y que los objetivos se encuentran en un 70/90-77/90-82/90, por lo que aún queda camino por recorrer.³

Por lo tanto, nos ha parecido importante conocer las características de los pacientes con infección por VIH en nuestro medio y para ello hemos analizado los nuevos pacientes infectados por VIH en el área de Bilbao en los últimos cinco años.

2.1. OBJETIVO

El objetivo de nuestro estudio es conocer las características sociodemográficas, clínicas y analíticas en el momento de ingreso en la cohorte, así como el tipo de tratamiento antirretroviral, de los nuevos pacientes con infección por VIH que no han recibido tratamiento previo y que han acudido a las consultas de la OSI Bilbao-Basurto en el período comprendido entre los años 2013 y 2017.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Para este estudio, nos hemos basado en la información recogida de los pacientes incluidos en la base de datos del Servicio de Enfermedades Infecciosas de la OSI-Bilbao-Basurto desde el 1 de enero de 2013 hasta el 31 de diciembre de 2017. Se ha recogido la información de aquellos pacientes que durante este período, fueron recién diagnosticados de infección por VIH o que acudían a consultas externas de

Enfermedades Infecciosas por primera vez con un diagnóstico anterior de infección por VIH pero que nunca habían sido tratados del VIH.

La OSI Bilbao-Basurto presta atención sanitaria al área de Bilbao, con una población de alrededor de 345.000 habitantes. El Servicio de Enfermedades Infecciosas de esta OSI, encargado de la recogida de datos, atiende a los pacientes infectados por VIH en su planta de hospitalización, en las consultas externas del Hospital y en las consultas externas de la Unidad de Infecciones de Transmisión Sexual (ITS) ubicada en el Centro de Salud de Bombero Etxaniz. El número global de pacientes con infección por VIH en seguimiento por el servicio de Enfermedades Infecciosas en diciembre de 2017 es de 1.635.

La base de datos del Servicio de Enfermedades Infecciosas de la OSI Bilbao-Basurto forma parte de la Cohorte de la Red Española de Investigación en SIDA (CoRIS).

La CoRIS es una cohorte abierta, prospectiva y multicéntrica. Fue creada en el 2004 por la Red de Investigación en Sida y está financiada por el Instituto de Salud Carlos III (Ministerio de Economía y Competitividad) y el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER).^{10,11}

La CoRIS se diseñó con la intención de obtener una base de datos única con las características de pacientes VIH naïve para el desarrollo de proyectos de investigación por parte de todos los centros participantes, así como de sus colaboradores internacionales (Eurocoord, CHAIN, ART Cohort Collaboration, HIV-Causal Collaboration, ECDC...). Desde entonces, han publicado más de 60 artículos, el 85% de ellos en revistas científicas internacionales y han presentado 145 comunicaciones científicas en congresos usando datos de esta cohorte.^{10,11}

En la actualidad, 45 hospitales de 13 Comunidades Autónomas diferentes, participan en la CoRIS y realizan el seguimiento de aproximadamente 12.000 pacientes VIH-positivo, siendo uno de ellos el Hospital Universitario de Basurto, localizado en Bilbao, Vizcaya, que se unió a la CoRIS en el año 2013.^{10,11}

A nivel europeo existen otras grandes cohortes multicéntricas que estudian las características de los pacientes con infección por VIH, como pueden ser la cohorte Suiza¹², UK CHIC en el Reino Unido¹³, ICONA en Italia¹⁴ o el grupo EuroSIDA¹⁵. Además, cabe destacar a nivel nacional la cohorte VACH, con la diferencia de que

sus participantes no son *naïve* al tratamiento y que iniciaron la recogida de datos en 1997.¹⁶

3.2 POBLACIÓN DEL ESTUDIO

La población del estudio está constituida por pacientes mayores de 13 años, con diagnóstico de infección por VIH confirmado, que no han recibido tratamiento antirretroviral hasta entonces (*naïve*) y que hasta el momento de entrada en la base de datos son desconocidos en el control asistencial. Para participar en el estudio, además de cumplir todo lo anterior, deben firmar un consentimiento informado.

Se han excluido aquellos pacientes con tratamiento antirretroviral previo.

Con una muestra total de 183 pacientes, podemos afirmar que un 60,19% del total de diagnósticos de infección por VIH en la OSI Bilbao-Basurto del período 2013-2017, se encuentran incluidos en la cohorte. El resto de los pacientes fueron derivados desde la consulta de Bombero Etxaniz a sus áreas sanitarias correspondientes.

Existen dos subpoblaciones de pacientes en este estudio:

1. Pacientes con nuevos diagnósticos de infección por VIH: 153 (83,61%).
2. Pacientes con diagnóstico de infección por VIH anterior al 2013 sin tratamiento antirretroviral previo, que acuden por primera vez al Servicio de Enfermedades Infecciosas de la OSI-Bilbao Basurto durante el período del estudio: 30 (16,39%).

A la entrada en la cohorte, se codifica la identidad del paciente con una encriptación alfanumérica.

3.3. VARIABLES ESTUDIADAS

Los datos se recogen en formato electrónico, en una base de datos dentro del programa “Access”, que se divide en cuatro módulos diferentes: Módulo de Información Básica (Corazón), Módulo de Eventos no Sida (Satélite ENOS), Módulo de Hepatitis (Satélite Hepatitis) y Módulo de Seroconvertidores. Para nuestro estudio sólo he tenido en cuenta aquellos datos recogidos en los dos primeros módulos.

En primer lugar, se recoge la codificación, el centro y el número de historia que servirá para su identificación si es necesario.

Dentro de las variables sociodemográficas se encuentran el sexo (hombre/mujer/transexual), la fecha de nacimiento, el país de origen, la raza, el nivel de estudios, la situación laboral, el peso, la altura, los hábitos tóxicos (alcohol, tabaco y/o drogas por vía parenteral) y el mecanismo de transmisión probable. Este último considera cuatro categorías: HSH (hombres con prácticas homo o bisexuales), HTS (vía de transmisión por prácticas heterosexuales de riesgo), UDVP (usuarios de droga por vía parenteral) y “otros”, que puede incluir desde transmisión por transfusiones a transmisión por tatuajes.

En cuanto a los parámetros de temporalidad, se recoge la fecha de inclusión en la CoRIS, la fecha del primer VIH-positivo referido, la fecha del primer VIH-positivo documentado, la fecha del primer VIH-positivo en el centro, fecha de último resultado negativo de VIH, fecha de la última recogida de datos y fecha del último contacto con el paciente.

Entre las variables clínicas, se tiene en cuenta el estadio clínico al ingreso en la cohorte según la clasificación descrita por los CDC en el año 1993,¹⁷ perteneciendo así a la categoría A el paciente asintomático o con linfadenopatía generalizada persistente, excluyendo a aquel con sintomatología por infección aguda por VIH. Dentro de la categoría B se engloba al paciente con sintomatología relacionada con la infección por VIH o el déficit de inmunidad celular o cuyo manejo o curso clínico se vea complicado por esta infección; como por ejemplo, la angiomatosis bacilar, la leucoplasia oral vellosa, la candidiasis orofaríngea o vulvovaginal refractaria, la fiebre o la diarrea de más de 1 mes de evolución. Por último, aquellos que presenten o hayan presentado una enfermedad definitoria de sida (EDS) pertenecerán a la categoría C. Entre las EDS más prevalentes se encuentran la tuberculosis, la candidiasis esofágica, la neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, el sarcoma de Kaposi, la leucoencefalopatía multifocal progresiva, la toxoplasmosis cerebral, el linfoma primario cerebral, el linfoma no Hodgkin y la retinitis por CMV entre otras. Por otro lado, añaden una nueva categoría “P” formada por los pacientes con primoinfección.

También se incluyen las serologías de VHA, VHB, VHC, sífilis y la prueba de Mantoux, así como, datos sobre la vacunación del neumococo y VHB y si han presentado en algún momento una enfermedad definitoria de sida. De ser así, se recoge el tipo de EDS y la fecha en la que sucedió.

Con respecto a las variables de laboratorio, se realiza una perfil básico con hemoglobina, plaquetas, creatinina, albúmina, AST, ALT, colesterol total, colesterol HDL y triglicéridos y una analítica más específica con linfocitos T CD4 (valor absoluto y porcentaje), linfocitos T CD8 (valor absoluto y porcentaje) y carga viral.

En el Módulo de eventos no Sida se recogen la fecha y el tipo de comorbilidades que los pacientes han presentado a lo largo de su vida no relacionados con su infección por VIH.

También se incluye la historia de TAR de cada paciente, anotando el tipo de fármacos utilizados con sus fechas de inicio y de finalización y el motivo de cambio de tratamiento.

Finalmente, se recoge la fecha de fin de seguimiento y su motivo. Entre éstos se encuentran: traslado a otro centro, fallecimiento del paciente (se especifica la causa si se conoce) y pérdida de seguimiento (definido como más de 1 año sin contacto con el paciente).

Se ha considerado como buena respuesta al tratamiento antirretroviral y por lo tanto, buena evolución del paciente, el hallazgo de una carga viral indetectable (por debajo de 50) y el aumento de linfocitos T CD4.

A partir de los datos recogidos, se han calculado otras variables sometidas a posterior análisis como: número de controladores de élite, año de inclusión en la cohorte, región de origen (España, Sudamérica, África, Asia y Europa del Este), edad al diagnóstico de infección por VIH, edad a la inclusión de la cohorte, tiempo entre inclusión en la cohorte e inicio de TAR, tiempo entre VIH-positivo y desarrollo de EDS, tipo de régimen, número de fármacos utilizados y número de cambios durante el tratamiento.

Como variables fuera de la base de datos, se han investigado el genotipo de VIH y el motivo de la ausencia de tratamiento en aquellos pacientes que no iniciaron TAR.

Las variables analíticas son actualizadas cada 6 meses (± 2 meses) mediante una nueva realización de una prueba de laboratorio hospitalaria.

Los datos enviados a la Unidad de la Cohorte de la Red de Investigación en Sida (RIS), se someten a varios controles de calidad de información. En primer lugar, pasan por un programa de detección automática de incongruencias, duplicidades o datos fuera de rango, para ser enviados después al médico que los recogió para revisarlos. Finalmente, una vez introducidos en la base de datos unificada, pasan, nuevamente, el mismo control de detección automática. Además, periódicamente se realiza una auditoría externa.

Para la valoración del tiempo entre la inclusión en el estudio y el inicio del TAR, se debe tener en cuenta que a partir de la fecha de publicación del artículo *Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection*, publicado en el *New England Journal of Medicine* en julio de 2015¹⁸, se recomienda tratar a todos pacientes con infección por VIH independientemente del número de linfocitos T CD4 que presenten.

3.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se trata de un estudio observacional retrospectivo basado en una cohorte en el que se ha realizado un análisis descriptivo de los datos, hallando valores absolutos y porcentajes respectivos de cada parámetro. Además, se ha utilizado el paquete estadístico SPSS para el estudio de correlación. Para el análisis de variables cualitativas se ha utilizado el Chi-cuadrado, mientras que para la comparación de medias se ha utilizado el test de Fisher.

3.5. ASPECTOS ÉTICOS

El comité ético de investigación del Hospital Universitario de Basurto ha autorizado la participación de este centro en la cohorte CoRIS. Además, como se ha comentado anteriormente, durante el reclutamiento, cada paciente debe firmar un consentimiento informado que garantiza su anonimato y que puede ser revocado en cualquier momento de acuerdo a la Ley 15/1999 del 13 de Diciembre sobre Protección de Datos Personales y Real Decreto 1720/2007 del 21 de Diciembre.

4. RESULTADOS

Los resultados principales de las variables analizadas en la población de estudio se encuentran reflejados en la Tabla 1.

Se han estudiado 183 pacientes, incluidos en la base de datos desde enero del 2013 hasta diciembre del 2017, siendo el 83% hombres y el 17% mujeres.

Entre los hombres, hay un predominio de españoles (70,4%) y de la vía de transmisión HSH (66,44%). Las mujeres en cambio, eran mayoritariamente extranjeras (64,51%) e infectadas por vía heterosexual (83,87%). Existe una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,0002$) respecto al país de origen según el sexo (Tabla 2).

La mediana de edad al diagnóstico es de 36 años, con diferencias estadísticamente significativas entre sexos ($p=0,0351$) y zona de origen ($p=0,0003$). Los hombres heterosexuales son los que más tarde consultan (44 años), mientras que a las mujeres heterosexuales se les detecta la infección por VIH casi una década antes (33 años) (Tabla 3). Del mismo modo, los españoles son diagnosticados más tarde (edad media ≈ 40 años) que los sudamericanos (31 años) o los africanos (35 años) (Tabla 4).

Un tercio de los pacientes son extranjeros, proviniendo casi a partes iguales entre Sudamérica y África (Tabla 1).

El mecanismo de transmisión principal entre los españoles y sudamericanos son las relaciones homosexuales/bisexuales, siendo las diferencias estadísticamente significativas ($p<0,0001$). Por el contrario, la vía heterosexual predomina entre los africanos, que además, son el único colectivo que presentan un ratio hombre:mujer de 1:1 ($p<0,0001$) (Tabla 4). Sólo existe un paciente chino y un paciente bielorruso, ambos HSH, sin representación de otras nacionalidades a nivel mundial.

Tabla 1. Características sociodemográficas, clínicas y analíticas de la cohorte CoRIS en la OSI-Basurto.

	Número Absoluto	Porcentaje
Total pacientes (n)	183	
Edad al diagnóstico		
- Mediana	36	
- <20	1	0,54%
- 20-29	48	26,23%
- 30-39	67	36,61%
- 40-49	43	23,49%
- 50-59	13	7,1%
- >60	11	6,01%
Sexo		
- Hombres	152	83,06%
- Mujeres	31	16,94%
Españoles	118	64,48%
Extranjeros	65	35,51%
- Sudamérica	33	18,03%
- África	30	16,39%
- Asia	1	0,54%
- Europa del Este	1	0,54%
Nivel de estudios		
- Sin estudios	3	1,64%
- Primaria	15	8,19%
- Secundaria obligatoria	16	8,74%
- Secundaria superior	22	12,02%
- Universitarios completos	34	18,58%
- Desconocido	93	50,81%
Situación laboral		
- Con trabajo	107	58,47%
- Sin trabajo	26	14,2%
- Jubilado	6	3,27%
- Incapacitado	3	1,64%
- Estudiante	11	6,01%
- Desconocido	30	16,39%
Mecanismo de transmisión probable		
- HSH	102	55,73%
- HTS	69	37,7%
- UDVP	11	6,01%
- Transfusión	1	0,54%
Estadio al diagnóstico		
- P	6	3,27%
- A	125	68,3%
- B	23	12,56%
- C	29	15,84%
Enfermedad definitoria de SIDA	36	19,67%

VIH referido	30	16,39%
- Antes de la inclusión	153	83,61%
- En el momento de la inclusión		
CD4 al diagnóstico (número absoluto)		
- <200	52	28,41%
- 200-350	33	18,03%
- >350	95	51,91%
- Desconocidos	3	1,64%
- Mediana	722,25	
Carga Viral al diagnóstico (copias/ml)		
- <100.000	94	51,36%
- >100.000	84	45,9%
Tiempo entre inclusión en la cohorte e inicio de TAR (meses)		
- Antes de junio 2015	6,51	
- Después de junio 2015	2,77	
Año de inclusión en la cohorte		
- 2013	27	14,75%
- 2014	42	22,95%
- 2015	49	26,77%
- 2016	39	21,31%
- 2017	26	14,2%
Fin de seguimiento	28	15,3%
- Fallecimiento	9	4,91%
- Traslado	13	7,1%
- Pérdida	6	3,27%

Mecanismo de transmisión - HSH: hombres que tienen sexo con hombres; HTS: heterosexuales; UDVP: usuarios de drogas por vía parenteral.

Estadio al diagnóstico – P: primoinfección y seroconversión; A: asintomático; B: síntomas no definitorios de SIDA; C: antecedentes o presencia de enfermedad definitoria de SIDA.

Con respecto al nivel socioeconómico, se desconoce el nivel de estudios de la mitad de la población de estudio. De los pacientes con información, cerca del 40% tienen estudios universitarios completos, siendo esta situación más común entre los hombres HSH españoles y sudamericanos. Dos tercios de los pacientes con datos sobre empleo tienen un trabajo en el momento de ingreso en la cohorte, en las mujeres africanas, en cambio, predomina el desempleo. Entre las mujeres predomina la ausencia de estudios universitarios y empleo, existiendo diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) entre hombres y mujeres (Tabla 2).

Tabla 2. Características sociodemográficas, clínicas y analíticas de la cohorte CoRIS en la OSI-Basurto según sexo.

	Hombres	Mujeres	p [OR(IC95%)]
Total de pacientes	152	31	
Edad media al diagnóstico	38,19	33,7	0,0351
Mecanismo de transmisión probable			
- HSH	101 (66,44%)	1 (3,22%)	
- HTS	42 (27,63%)	27 (83,87%)	
- UDVP	9 (5,92%)	2 (6,45%)	
- Transfusión	0 (0%)	1 (3,22%)	
Zona origen			
- España	107 (70,4%)	11 (35,48%)	0,002
- Extranjeros	45 (29,66%)	20 (64,51%)	
Estudios universitarios	32 (21,05%)	2 (6,45%)	0,0324 [4,83 (1,02-22,9)]
Empleado	97 (63,81%)	10 (32,25%)	0,0068 [3,42 (1,4-8,6)]
Estadio C al diagnóstico	24 (15,79%)	5 (16,13%)	0,96
Enfermedad definitoria de SIDA	31 (20,39%)	5 (16,13%)	0,58
Co-infección VHC	17 (11,18%)	5 (16,13%)	0,5452
CD4 al diagnóstico			
- <200	43 (28,67%)	9 (29,03%)	<200 vs >200: 0,8831 Los 3 intervalos: 0,6835
- 200-350	26 (17,1%)	7 (22,58%)	
- >350	81 (53,28%)	14 (45,16%)	
CV al diagnóstico			
- <100.000	78 (51,31%)	16 (51,61%)	0,95
- >100.000	70 (46,05%)	14 (45,16%)	
Tiempo entre confirmación de VIH e inicio de TAR	567,65 días 1,55 años	872,48 días 2,39 años	0,3181
Mortalidad	9 (5,92%)	0 (0%)	

En cuanto al mecanismo de transmisión de la infección por VIH, el más frecuente en la población de estudio es el HSH (55,73%), seguido de un 37,15% de HTS (heterosexuales) y por último, un 6,01% de UDVP. Además, existe un único caso de infección por VIH en una mujer africana que refiere haberse contagiado a través de una transfusión (Figura 5).

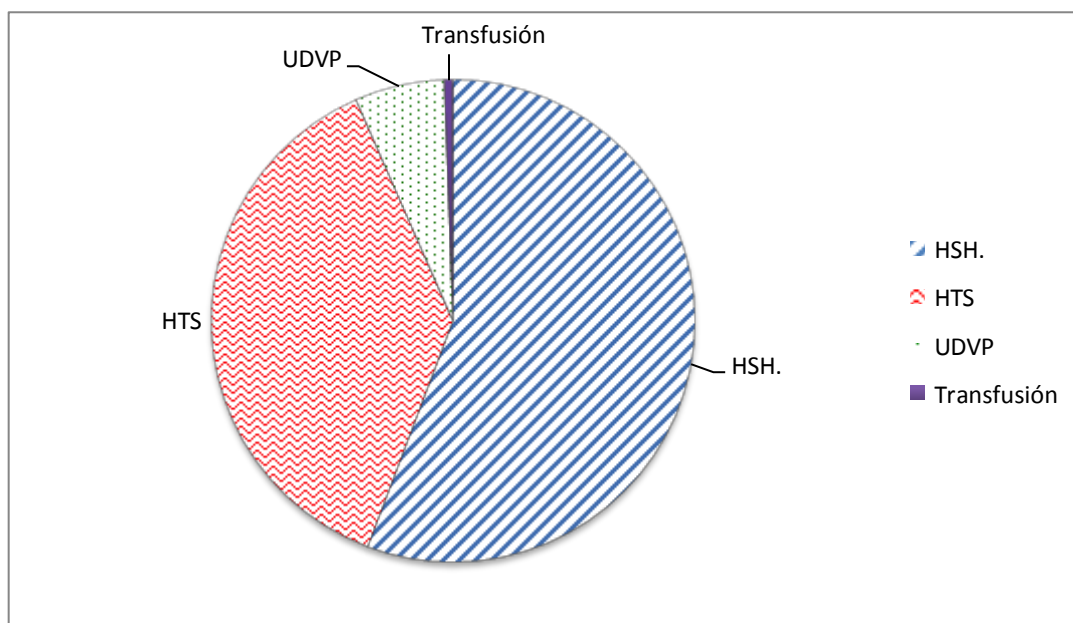


Figura 5: Distribución del mecanismo de transmisión

Se observan diferencias, estadísticamente significativas ($p < 0,000,1$), entre estos colectivos en cuanto a la gravedad de la enfermedad (EDS y mortalidad) en el momento del diagnóstico, probablemente relacionado con el tiempo que transcurre entre la confirmación del diagnóstico de VIH y el inicio del TAR (Tabla 3). De este modo, los UDVP, con una media de casi 8 años entre su diagnóstico y el comienzo del tratamiento, presentan un menor número de linfocitos T CD4 a la inclusión en la CoRIS, un mayor porcentaje de enfermedades definitorias de sida (36%) y una mayor mortalidad (18,18%). A continuación, el grupo de los heterosexuales con una media de 1,4 años hasta el inicio del TAR y que presentan un 24,63% de EDS y una mortalidad del 5,79%. Por último, el grupo de los HSH es el que menos tiempo tarda en iniciar el tratamiento, 1,2 años, presentando la menor proporción de eventos sida (14,7%) y la menor mortalidad (2,94%) de los tres colectivos.

Tabla 3. Características sociodemográficas, clínicas y analíticas de la cohorte CoRIS en la OSI-Basurto según mecanismo de transmisión.

	Hombres que tienen sexo con hombres	Heterosexuales	Usuarios de droga por vía parenteral	p [OR(IC95%)]
Total de pacientes	102	69	11	
Edad media al diagnóstico	36,01	39,98	35,27	
- Mujeres heterosexuales		33,22		
- Hombres heterosexuales		44,33		
Sexo				
- Hombres	101 (99,01%)	42 (60,86%)	9 (81,81%)	
- Mujeres	1 (0,99%)	27 (39,13%)	2 (18,18%)	
Zona origen				HSH vs HTS: <0,0001
- España	74 (72,54%)	33 (47,82%)	11 (100%)	
- Sudamérica	23 (22,54%)	10 (14,49%)	0 (0%)	
- África	3 (2,94%)	26 (37,68%)	0 (0%)	
Estudios universitarios	29 (28,43%)	5 (7,24%)	0 (0%)	0,003
Empleado	79 (77,45%)	26 (37,68%)	2 (18,18%)	<0,0001
Estadio C al diagnóstico	11 (10,78%)	16 (23,18%)	2 (18,18%)	HTS vs HSH: 0,03 [2,5 (1,05-5,8)] HTS hombres vs HSH: 0,005 [3,6 (1,4-9,3)]
Enfermedad definitoria de SIDA	15 (14,7%)	17 (24,63%)	4 (36%)	0,1009
Co-infección VHC	6 (5,88%)	6 (8,69%)	10 (90,9%)	<0,0001
CD4 al diagnóstico				HTS vs HSH: 0,0411 [2,01 (1,02-3,98)]
- <200	23 (22,54%)	25 (36,23%)	4 (36,36%)	
- 200-350	17 (16,66%)	13 (18,84%)	3 (27,27%)	
- >350	61 (59,8%)	29 (42,02%)	4 (36,36%)	
CD4 mujeres heterosexuales				HTS hombres vs HSH: 0,088 [2,77 (1,27-6,03)]
- <199		7 (25,92%)		
- 200-350		7 (25,92%)		
- >350		13 (48,14%)		
CD4 hombres heterosexuales				HTS vs HSH vs UDVP: 0,1088
- <200		17 (40,47%)		
- 200-350		6 (14,28%)		
- >350		17 (40,47%)		
CV al diagnóstico				
- <100.000	53 (51,9%)	34 (49,27%)	6 (54,54%)	0,85
- >100.000	47 (46,07%)	33 (47,82%)	4 (36,36%)	
Tiempo entre confirmación de VIH e inicio de TAR	438,27 días 1,2 años	528,7 días 1,44 años	2904,5 días 7,95 años	<0,0001
Mortalidad	3 (2,94%)	4 (5,79%)	2 (18,18%)	UDVP vs resto 0,036 [4,3 (1,07-16,9)]

Los pacientes con peor situación inmunológica, es decir, con linfocitos T CD4 menor a 200, se encuentran preferentemente entre los colectivos de heterosexuales varones (40,40% de ellos) y los UDVP (36,36% de ellos). Las mujeres heterosexuales y los HSH presentan mejor situación inmunológica con menores proporciones de pacientes con cifra de linfocitos T CD4<200, siendo las diferencias estadísticamente significativas (Tabla 3).

En cuanto a los pacientes fallecidos durante el estudio, los UDVP presentan una probabilidad de mortalidad 4,3 veces mayor en comparación con los pacientes con transmisión del VIH por vía sexual (Tabla 3).

Prácticamente la totalidad de los UDVP (90,9%) presentaban una coinfección con el VHC, lo que contrasta con la seroprevalencia mucho menor entre los HSH (5,88%) y los heterosexuales (8,69%).

Por otro lado, el 83% de los casos de sífilis se daban en HSH.

Analizando las comorbilidades, un 16% de los pacientes presentó alguna otra enfermedad, siendo la enfermedad psiquiátrica la más prevalente, y dentro de ésta, la depresión, representando un 20% del número total de comorbilidades. Más del 70% de las enfermedades no relacionadas con el VIH se diagnosticaron tras conocerse la infección por VIH. Solo un 11% de los pacientes son hipertensos.

En cuanto a hábitos tóxicos documentados, más de la mitad de los participantes han fumado en algún momento de su vida y un 30% consumen alcohol.

Como otros datos de interés, podemos destacar que tres pacientes presentaron infección por VIH por el genotipo VIH-2, con carga viral indetectable, siendo los tres casos procedentes de Guinea-Bissau. Otros dos pacientes mantienen una carga viral indetectable y un recuento de linfocitos T CD4 estables en ausencia de TAR, lo que se conoce como “controladores de élite”.¹⁹

Treinta de los pacientes de la población a estudio fueron diagnosticados de infección por VIH antes del 2013. Entre este subgrupo, se ha dado una mayor proporción de

EDS (26,66% de los pacientes diagnosticados antes de 2013 vs. 18,3% de los diagnosticados después de 2013) y existe más mortalidad (10% antes vs. 3,92% después de 2013). Del mismo modo, hay una proporción mayor de UDVP en este subgrupo, representando el 20%, mientras que en los diagnosticados después de 2013 solo hay un 3,26% de UDVP.

Con respecto al estadio clínico en el momento de la inclusión, la mayoría de pacientes (68%) se encontraban asintomáticos (estadio A), un 16% debutaron con una enfermedad definitoria de sida (estadio C), un 13% presentaban síntomas o signos B, y sólo 6 pacientes fueron diagnosticados durante la primoinfección o seroconversión reciente.

Centrándonos en las enfermedades definitorias de sida (EDS), 36 pacientes en total presentaron alguna de éstas (7 pacientes desarrollaron la EDS después de la inclusión). Hubo 45 eventos sida en total, con la distribución representada en la Figura 6, siendo la más frecuente la neumonía por *Pneumocystis jirovecii*.

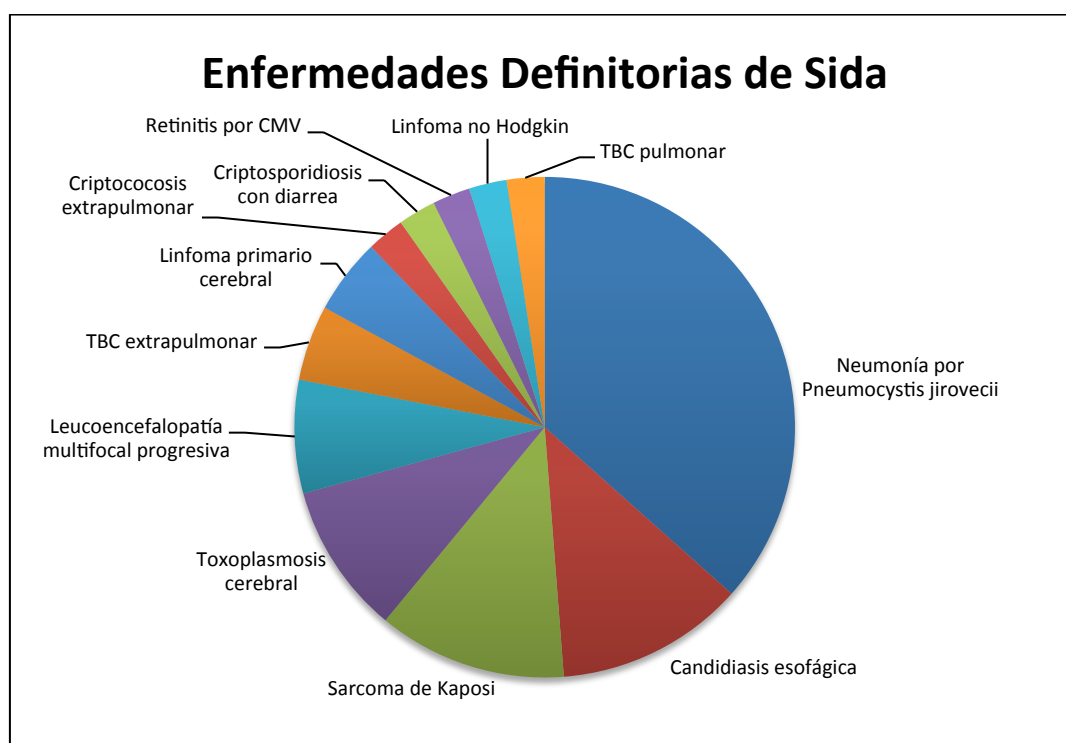


Figura 6. Distribución de las enfermedades definitorias de sida.

La mayoría de EDS ocurren en el primer periodo (2013-2015), antes del cambio de la indicación de inicio de tratamiento tras la publicación del estudio *START*¹⁸ en julio de 2015. Del mismo modo, más del 60% de eventos sida fueron diagnosticados en el primer mes tras la confirmación de infección por VIH, con un 11% adicional durante el primer año, y a una edad más tardía (mediana de 46 años). Las EDS fueron más frecuentes en hombres heterosexuales españoles y cerca del 90% presentaron linfocitos T CD4 menores de 200.

El tiempo que transcurrió desde el diagnóstico de la EDS hasta el inicio del tratamiento antirretroviral fue de 17,6 días de media, aunque 3 pacientes fallecieron antes de comenzar con éste.

Continuando con los parámetros de laboratorio, la mediana de linfocitos T CD4 en el momento de la inclusión fue de 722,25. Los pacientes que presentaron linfocitos T CD4>350 fueron un 51,91%, aquellos con linfocitos T CD4 200-350 un 18,03% y con linfocitos T CD4<200 un 28,41% (Tabla 1). La mayor diferencia, estadísticamente significativa, se encuentra al comparar el porcentaje de linfocitos T CD4<200 en hombres heterosexuales (45,25%) con el de hombres HSH (22,27%) y mujeres heterosexuales (29,63%) (Tabla 3).

Prácticamente la mitad de los pacientes (46,44%) presentaron retraso diagnóstico, definido éste como la presencia de linfocitos T CD4 menores de 350 en el momento del diagnóstico. Al igual que la distribución de la población de estudio, la gran mayoría (80%) de los retrasos diagnósticos ocurren en hombres, con distinta proporción en heterosexuales (54,75%) y HSH (39,20%). Cabe destacar que el 77,77% de los pacientes fallecidos presentaban linfocitos T CD4<350 y que prácticamente todas las enfermedades definatorias de sida (94,44%) tuvieron lugar en los pacientes pertenecientes de este grupo.

En contraposición, la carga viral (CV) se encuentra similarmente distribuida entre sexos y mecanismos de transmisión, cerca de la mitad de los pacientes presentaron una CV<100.000 copias/ml en su primera analítica, mientras que la otra mitad tenían más de 100.000 copias/ml. Tan sólo existen una mayor proporción (70%) de

CV<100.000 copias/ml entre los africanos, con una diferencia no estadísticamente significativa.

Tabla 4. Características sociodemográficas, clínicas y analíticas de la cohorte CoRIS en la OSI-Basurto según zona de origen.

	España	Sudamérica	África	p[OR(IC95%)]
Total de pacientes	118	33	30	
Edad media al diagnóstico	39,72	31,57	35,66	0,0003
Sexo				
- Hombres	107(90,67%)	28 (84,84%)	15 (50%)	<0,0001
- Mujeres	11 (9,32%)	5 (15,15%)	15 (50%)	
Mecanismo de transmisión				
- HSH	74 (62,71%)	23 (69,69%)	3 (10%)	<0,0001
- HTS	33 (27,96%)	10 (30,30%)	26 (86,66%)	
- UDVP	11 (9,32%)	0 (0%)	0 (0%)	
- Transfusión	0 (0%)	0 (0%)	1 (3,33%)	
Estudios universitarios	28 (23,72%)	4 (12,12%)	1 (3,33%)	0,0353
Empleado	74 (62,71%)	22 (66,66%)	9 (30%)	0,0013
Estadio C al diagnóstico	19 (16,1%)	3 (9,09%)	7 (23,33%)	0,3056
Enfermedad definitoria de SIDA	25 (21,18%)	4 (12,12%)	7 (23,33%)	0,4498
Co-infección VHC	18 (15,25%)	3 (9,09%)	1 (3,33%)	0,1547
CD4 al diagnóstico				<200 vs >200: 0,8475 Los 3 intervalos: 0,8964
- <200	34 (28,81%)	8 (24,24%)	8 (26,66%)	
- 200-350	20 (16,94%)	6 (18,18%)	7 (23,33%)	
- >350	62 (52,54%)	19 (57,57%)	14 (46,6%)	
- Mediana	425	380		
CV al diagnóstico				
- <100.000	56 (47,45%)	18 (54,54%)	20 (66,6%)	0,1589
- >100.000	58 (49,15%)	15 (45,45%)	9 (30%)	
- Mediana	552.572	3.332.088		
Tiempo entre confirmación de VIH e inicio de TAR	718,93 días 1,97 años	530,36 días 1,46 años	364,3 días 0,99 años	0,5162
Mortalidad	7 (5,93%)	1 (3,12%)	1 (3,33%)	0,7175

El porcentaje de pacientes en seguimiento con carga viral indetectable al final del periodo del estudio ha sido del 92,35%. De los 14 pacientes con carga viral detectable, 3 han sido perdidos durante el seguimiento, 3 han fallecido, 2 no toman el tratamiento y 6 pacientes se trasladaron a otras ciudades.

La inmensa mayoría de los pacientes (93,44%) se encuentran en tratamiento antirretroviral. De los 12 pacientes que no toman ningún tipo de tratamiento, 3 son VIH-2, 2 son controladores de élite, 2 fallecieron antes de comenzar el tratamiento, 2 no quisieron iniciar TAR por decisión propia, 2 se perdieron en el seguimiento y una persona se trasladó a otro hospital fuera del País vasco. Solo dos pacientes con criterio clínico para tomar tratamiento antirretroviral no lo toman.

La TARGA se basa en una triple terapia que incluye dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogo de nucleósido (ITIAN) y un tercer fármaco que puede ser un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósido (ITINN), un inhibidor de la proteasa reforzado (IP/p) o un inhibidor de la integrasa (II) .

La distribución del tercer fármaco fue de la siguiente manera: en primer lugar, ITINN (35,67%), seguido muy de cerca por el IP/p (33,91%) y por último, el II con un 26,9%. Solo un 3,5% de los pacientes toma 2 ITIAN+1 IP/p+1 II. El tratamiento más utilizado en el grupo de pacientes que presentaron una enfermedad definitoria de sida fue la triple terapia con un inhibidor de la integrasa.

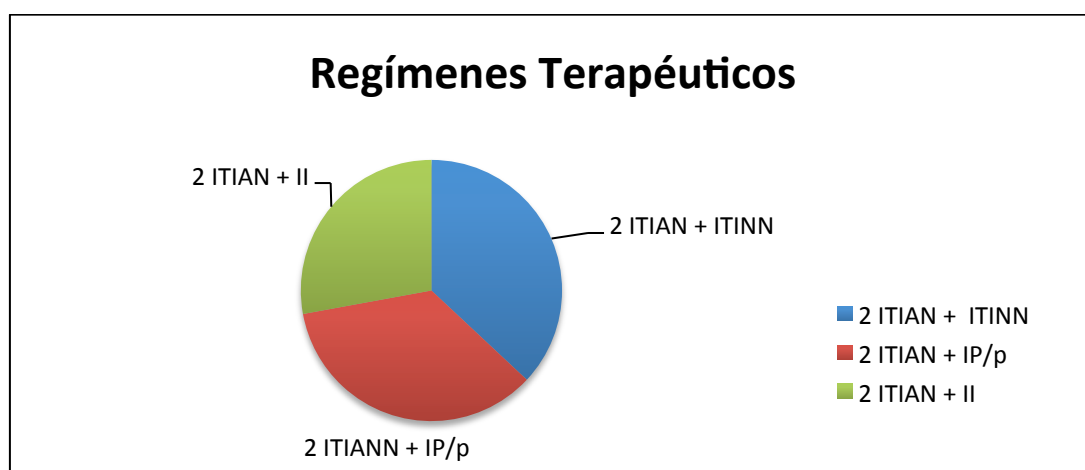


Figura 7. Distribución de los regímenes terapéuticos. ITIAN: inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleósido. ITINN: inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósido. IP/p: inhibidor de la proteasa reforzado. II: inhibidor de la integrasa.

La mayor parte de los pacientes tomaba el TAR en una sola pastilla (36,25%), seguido muy de cerca por la combinación de 3 pastillas (33,33%).

La mayoría de pacientes (67,25%) se han mantenido con el mismo tratamiento, aunque se han realizado un total de 82 cambios del TAR, presentando algunos pacientes hasta 4 alternativas diferentes. La causa predominante del cambio de tratamiento ha sido la simplificación de la pauta (26%), aunque también existe un porcentaje alto de modificaciones por toxicidad o efectos secundarios (19%) y solo un pequeño porcentaje cambió el TAR por fracaso virológico. El fármaco que más se sustituyó por toxicidad fue el Atripla® (efavirenz, emtricitabina y tenofovir). Un 9,74% fue debido a cambios motivados por el embarazo y en un 7% por abandono del paciente.

El tratamiento más utilizado tras las modificaciones fue el fármaco Eviplera® (rilpivirina, emtricitabina y tenofovir).

Tabla 5. Distribución de la Terapia Antirretroviral (TAR)

	Número Absoluto	Porcentaje
Total pacientes tratados	171	93,44%
Régimen		
- 2 ITIAN + IP/p	58	33,91%
- 2 ITIAN + ITINN	61	35,67%
- 2 ITIAN + II	46	26,9%
- 2 ITIAN + IP/p + II	6	3,5%
Número Pastillas		
- 1*	62	36,25%
- 2	46	26,9%
- 3	57	33,33%
- 4	6	3,5%
Número de cambios		
- 0 cambios (1 TAR)	115	67,25%
- 1 cambio (2 TAR)	38	22,22%
- 2 cambios (3 TAR)	10	5,84%
- 3 cambios (4 TAR)	6	3,5%
- 4 cambios (5 TAR)	2	1,16%

ITIAN: inhibidor de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos; IP/p: inhibidor de la proteasa potenciado; ITINN: inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósido; II: inhibidor de la integrasa.

* Tratamiento con Eviplera o Atripla o Triumeq

La media del tiempo transcurrido entre la inclusión en la cohorte y el inicio de la terapia antirretroviral fue mayor en aquellos pacientes incluidos antes de junio de 2015 (6,51 meses), en comparación con aquellos pacientes incluidos después de junio de 2015 (2,77 meses).

En cuanto a los motivos de fin de seguimiento, cabe destacar que tan sólo 6 pacientes (3,27%) lo fueron por pérdida del mismo (último contacto con el paciente hace más de un año). Trece participantes solicitaron el traslado a otros centros (Barcelona, Madrid, Holanda...).

La mortalidad de la población estudiada ha sido del 4,91% (9 fallecidos): ocho fallecieron por una enfermedad definitoria de sida (3 neumonías por *Pneumocystis jirovecii*, 2 progresiones de leucoencefalopatía multifocal progresiva, una tuberculosis diseminada, un sarcoma de Kaposi visceral y un linfoma primario cerebral) y un paciente UDVP por una enfermedad hepática terminal en un controlador de élite.

5. DISCUSIÓN

En nuestra población de estudio de 183 pacientes existe un claro predominio de hombres (83%) y la mayoría son españoles (65%), aunque también se encuentra una proporción importante de sudamericanos (18%) y de africanos (16,4%). El mecanismo de transmisión más frecuente fue el HSH (55,73%), seguido del heterosexual (37,15%) y en último lugar los UDVP (6%). De los pacientes de los que tenemos información, la mayoría poseían estudios universitarios completos y estaban empleados. En el momento del diagnóstico del VIH dos tercios de los pacientes se encontraban asintomáticos, pero un 15,8% presentó alguna enfermedad definitoria de sida. La mediana de linfocitos T CD4 al diagnóstico fue de 722 aunque el 46,44% presentó linfocitos T CD4 menores a 350 en el momento de la inclusión. La inmensa mayoría de los pacientes se encuentran en TAR (93%) y el tiempo medio entre que se confirma la infección por VIH y el inicio de tratamiento se ha reducido de 6,5 meses antes de junio de 2015 a 2,77 meses después de esa

fecha. Tan sólo un 3,27% de la población a estudio son considerados como pérdidas durante el seguimiento y la mortalidad global fue del 4,91%.

El predominio de los nuevos diagnósticos de infección por VIH en los HSH probablemente se deba a que en los últimos años ha disminuido su concienciación en la toma de medidas preventivas, lo cual puede estar relacionado con el excesivo optimismo a raíz de la disminución de la incidencia de la infección por VIH y la mejora del pronóstico gracias a la generalización del TARGA. Todo ello, ha llevado a un aumento de las conductas de riesgo, como son prácticas sexuales sin protección, uso de las redes sociales para objetivos sexuales, mantener relaciones sexuales sin protección solo con parejas del mismo estado serológico (*serosorting*), uso de drogas para potenciar o prolongar el encuentro sexual (*chemsex*) o el *coitus interruptus*.^{21,22,23}

La proporción de HSH infectados en nuestra muestra (55,73%) es mayor que en la cohorte CoRIS a nivel nacional (46,1%)²⁴ y que la cohorte Suiza (34,7%).²⁵ En esta última, los UDVP representan un porcentaje importante, llegando hasta cerca del 30%, cuando en nuestros resultados solo suponen un 6%. Hay que tener en cuenta que los datos demográficos publicados por estas cohortes son anteriores al 2011 y nuestro estudio abarca un período de tiempo posterior.

La proporción de UDVP ha cambiado mucho desde el inicio de la epidemia cuando los UDVP representaban el 91,5% de las infecciones por VIH a nivel nacional¹⁶ y el 80,7% en el País Vasco²⁶, lo que pone de relevancia la eficacia de la implantación de los programas de intercambio de jeringuillas y los de metadona y el importante descenso del consumo de drogas recreativas vía endovenosa en las 2 últimas décadas. Hay que tener en cuenta que en el País Vasco estos programas se instauraron precozmente al inicio de la década de los 90.

Nuestros datos se acercan más a los proporcionados por el Centro Nacional de Epidemiología⁷, con un 53,1% de infectados HSH, un 26,5% por vía heterosexual y un 3,6% por consumo de drogas por vía parenteral. Hay que reseñar la mayor proporción en nuestra cohorte de la vía HTS que supone el 37,7% de los casos frente al 26,5% de los datos nacionales, sin que haya otras diferencias en los datos demográficos.

También se obtienen resultados similares en cuanto a la proporción de personas inmigrantes infectados por el VIH (alrededor del 35%) y al predominio de la vía heterosexual en pacientes africanos.⁷ Mientras que en el resto de las poblaciones hay una clara mayoría de varones, el 50% de los africanos son mujeres, acorde a la epidemiología global.³

Centrándonos en los infectados por mecanismo heterosexual, las mujeres son diagnosticadas a una edad mucho más temprana que los hombres heterosexuales, con 11 años de diferencia, probablemente ello se deba, en parte, a la petición de serologías de manera rutinaria durante el control del embarazo y en el estudio de fertilidad. El diagnóstico tardío entre los hombres heterosexuales condiciona un mayor riesgo de progresión de la enfermedad, presentando una probabilidad 2,77 veces mayor de tener linfocitos T CD4 menores de 200 y una probabilidad 3,6 veces mayor de ser diagnosticado en un estadio C, en comparación con los varones HSH.

En cuanto al nivel sociocultural de la población a estudio, faltan datos para poder confirmar la existencia de diferencias entre grupos. Solo podemos inferir que existe una diferencia entre sexos, presentando las mujeres más desempleo y ausencia de estudios y estas condiciones inciden con mayor frecuencia en mujeres de origen africano.

La coinfección VIH-VHC es más prevalente entre los UDVP que en el resto de colectivos, presentándose en 10 de los 11 UDVP de la población estudiada. Estos resultados concuerdan con los de la cohorte Eurosida¹⁵ y la cohorte CoRIS a nivel nacional.²⁷

Por otro lado, considerando que la depresión ha sido la comorbilidad más prevalente (20%), debería ser una entidad a tener en cuenta y habría que vigilar e intentar prevenir su aparición.^{28,29} Además, resulta importante la realización de un diagnóstico precoz y un manejo adecuado ya que es conocido en la literatura médica que la depresión es causa de abandonos del seguimiento y tratamiento.

Sólo se han hallado tres casos de pacientes infectados por VIH-2 (1,63% de la población), siendo los tres casos de Guinea-Bissau. Este resultado resulta coherente

con lo esperado, ya que este genotipo está geográficamente restringido a los países de África Occidental y es menos patogénico y transmisible.³⁰

Aunque la mayoría de los pacientes con infección por VIH son diagnosticados en el período asintomático (estadio A) como en otras cohortes,^{25,31} los diagnosticados en estadio C, es decir, con desarrollo de sida, supusieron un elevado porcentaje (16%).

Además, un 19,67% de la población de estudio presenta alguna enfermedad definitoria de sida a lo largo del seguimiento, siendo más frecuentes entre hombres, heterosexuales y españoles. La mediana de edad de desarrollo de una EDS fue de 46 años y la mayor parte se dieron en los primeros 30 días desde el diagnóstico de la infección por VIH, es decir, debutaron con una EDS. Estos datos son similares a aquellos publicados por la EDCD.⁶

Como hemos dicho anteriormente, los hombres heterosexuales eran diagnosticados más tardíamente lo que contribuye a presentar menor número de linfocitos T CD4 y más EDS, lo cual explica el alto porcentaje de este colectivo dentro de los que presentaron una EDS. Esto puede estar relacionado con que los HSH poseen un mayor conocimiento sobre esta enfermedad y por lo general, un mayor nivel sociocultural, por lo que consultan antes y por lo tanto, son diagnosticados más precozmente. Sin embargo, la población de HSH es el colectivo donde más nuevos diagnósticos de VIH se producen al no cumplir las medidas preventivas, a pesar de la información que poseen al respecto.

La neumonía por *Pneumocystis jirovecii* representó el 35,71% de las EDS diagnosticadas, coincidiendo con lo previamente descrito como la EDS más frecuente. Sin embargo, la tuberculosis extrapulmonar, que en nuestro medio normalmente ocupa el segundo lugar en frecuencia^{7,8,9} y que al inicio de la epidemia ocupaba el primero²⁶, ha sido relegada a un sexto puesto en nuestra población de estudio. Esta disminución puede estar relacionada con una menor incidencia de la TBC en los últimos años y con la disminución de la proporción de UDVP infectados de VIH, cuyas condiciones sociosanitarias les hacen más propensos a la reactivación de una TBC latente o al contagio.

Resulta llamativo el porcentaje de retraso diagnóstico de nuestra población, con un 46,44% de los pacientes que presentan linfocitos T CD4 menores a 350. Comparando

con otros estudios, nuestra población presenta un porcentaje de retraso diagnóstico similar al europeo y español,^{6,7} aunque es mayor que el resto de la CoRIS a nivel nacional.³²

El hecho de que 7 de los 9 fallecimientos y 34 de las 36 EDS presenten linfocitos T CD4 menores a 350, evidencia el impacto del diagnóstico tardío sobre la evolución de la enfermedad. Un retraso diagnóstico implica un comienzo tardío del tratamiento, y además, existen publicaciones en la que se estima que existe un riesgo 4-15 veces mayor de transmisión de la infección por VIH durante la fase aguda por presentar niveles muy elevados de RNA viral.³³ Del mismo modo, entre aquellos que desconocen su estado serológico hay un riesgo 3,5 veces mayor de transmisión de la infección por VIH y estos son responsables del 54% de los nuevos diagnósticos.³⁴ En cambio, el inicio del TAR tan pronto como sea posible reduce drásticamente los niveles elevados de RNA viral, disminuyendo así el riesgo de transmisión. Además, el TAR disminuye la tasa de eventos sida y no sida, aumenta el número de linfocitos T CD4 y mejora la supervivencia de los pacientes.^{18,33} Por tanto, es prioritario adoptar medidas para disminuir el diagnóstico tardío por la salud individual y para disminuir la transmisión de la infección y reducir su incidencia.

Con el estudio *START* se pudo demostrar el beneficio del TAR iniciado con linfocitos T CD4 mayores a 500¹⁸. Hasta al año 2015, las recomendaciones para el inicio del TAR tanto en las guías nacionales como internacionales diferenciaban según los niveles de evidencia. Con una fuerza y gradación de A-I se recomendaba el inicio del tratamiento si el paciente presentaba linfocitos T CD4 menores a 350, mientras que si sus linfocitos T CD4 eran mayores de 500 la recomendación era tan solo de grado B-III.^{35,36,37} Actualmente se recomienda la administración de TAR a todos los pacientes con infección por VIH salvo si son “controladores de élite”.^{38,39,40,41}

Cabe destacar que la cobertura de la terapia antirretroviral en la población de estudio es prácticamente del 100%, con porcentajes muy superiores a los de otras cohortes, como la Suiza,²⁵ con solo un 57,7% de pacientes con TARGA o nuestra propia cohorte a nivel nacional con un 64,5% de cobertura.²⁴ Aunque se debe tener en cuenta que estos estudios son previos a la indicación de tratar a todos los pacientes

con infección por VIH independientemente del número de linfocitos T CD4. Además, en los últimos años, ya que el tratamiento ha mejorado su dosificación, tolerabilidad y toxicidad se ha favorecido el cumplimiento del TAR.

Aunque globalmente predominen los tratamientos a base de ITINN o IP/p, en los pacientes con enfermedades definitorias de sida se utilizan los inhibidores de la integrasa debido a que son las pautas preferentes en las guías nacionales^{37,38,39,40} e internacionales⁴¹ ya que han demostrado en ensayos clínicos aleatorizados una eficacia superior o menor toxicidad y un menor perfil de interacciones que otros tratamientos. También hay que tener en cuenta que la elección del tratamiento está en parte condicionada por las diferentes políticas de sanidad en cada comunidad autónoma.

De los 183 pacientes solamente dos, que tienen criterios de tratamiento se han negado a tomarlo, lo que supone el 1.09% de los pacientes.

En nuestra población el porcentaje de carga viral indetectable al final del período de estudio se sitúa en un 92,35%, que cuando es desglosado coincide con los dos pacientes previamente citados que no toman el tratamiento y tres pérdidas de seguimiento sin conseguir la indetectabilidad.

Por otro lado, la muestra presenta un excelente porcentaje de retención en cuidados, con solo 6 pacientes perdidos a lo largo del seguimiento, mientras que en otras cohortes se comunican pérdidas superiores al 15-50%.^{13,20,24,25} Por tanto en la cascada de retención en cuidados, tratamiento antirretroviral y carga viral indetectable esta población se encuentra por encima del 90/90/90 lo cual se ajusta a los objetivos 90-90-90 de UNAIDS³

En contraposición, la mortalidad es ligeramente superior a la de otros estudios nacionales²⁴ pero sigue siendo baja (4,9%), sobre todo si la comparamos con la del comienzo de la epidemia, donde la mortalidad de los pacientes con VIH en el País Vasco rondaba el 67%.²⁶ Es especialmente reseñable la diferencia que existe entre los distintos mecanismos de transmisión, donde los UDVP presentan un riesgo 4,3 veces mayor de fallecimiento con respecto al colectivo de transmisión sexual. Las diferencias pueden radicar en el prolongado tiempo que transcurre entre la

confirmación de la infección por VIH y el inicio del tratamiento antirretroviral, el cual es mucho mayor entre los UDVP (media de 8 años) que en el resto de grupos.

Se debería tener en cuenta que 6 de los 11 UDVP se encuentran dentro del subgrupo diagnosticado antes del 2013, que no inicia TAR porque son pacientes que no siguen un adecuado control sanitario, lo cual influirá tanto en la gravedad como en la evolución de la enfermedad. Hay que considerar, que el número total de UDVP en nuestra población es muy reducido para una comparación estadística adecuada.

Dado que el objetivo de la disminución del retraso del diagnóstico del VIH es fundamental, resulta importante sensibilizar a los profesionales de la salud de que la infección por VIH actualmente es una enfermedad de transmisión sexual y que, por lo tanto, toda persona que mantenga relaciones sexuales no protegidas con métodos de barrera está en riesgo de contraerla. Cuando un paciente consulte por unas manifestaciones clínicas donde la infección por VIH esté dentro del diagnóstico diferencial, debería ofrecérsele una prueba de detección del VIH. En el año 2014, el Ministerio de Sanidad elaboró una guía para favorecer el diagnóstico precoz de la infección por VIH según el tipo de la patología dentro de las distintas especialidades médicas, como pueden ser, por ejemplo, la diarrea crónica, la trombocitopenia y la candidiasis oral, entre otras.³⁴

Por último, se debería insistir en que hoy en día es posible auto-realizarse las pruebas del VIH tras exposición de riesgo. De hecho, 50 farmacias vascas fueron las primeras en Europa en poner en marcha el test rápido del VIH. También deben potenciarse otras medidas de prevención, como la realización de pruebas serológicas a las personas con prácticas de riesgo, la educación de la población y proporcionar la información sobre los servicios disponibles en relación a la infección por VIH (consulta ITS, consulta online para HSH, plataforma de difusión SIDAMEDI y reproducción asistida en parejas serodiscordantes, entre otras).^{8,9}

En resumen, los resultados obtenidos son consistentes con la literatura médica existente y con las descripciones obtenidas por otras cohortes tanto nacionales como internacionales de nuestro entorno.

6. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

La principal limitación de nuestro trabajo es que se ha realizado en un único centro y sus resultados pueden no ser extrapolables a otras poblaciones diferentes a la nuestra.

Además, al ser un estudio retrospectivo no hemos podido disponer de algunos datos como por ejemplo, el trabajo y los estudios de los participantes, a pesar de tratarse de una cohorte prospectiva.

7. CONCLUSIONES DEL ESTUDIO

- Los pacientes diagnosticados de VIH en los últimos 5 años en la OSI Bilbao-Basurto, al igual que los de nuestro entorno, son predominantemente hombres que tienen sexo con hombres (HSH) (55,7%), por lo que resulta fundamental insistir en este colectivo en las medidas preventivas y en otras estrategias para disminuir la incidencia de la infección por VIH.
- Los hombres heterosexuales españoles son los que se diagnostican más tardíamente, presentando una infección por VIH más avanzada ya que debutan con mayor frecuencia en el estadio C y constituyen el grupo predominante dentro de los pacientes con retraso diagnóstico.
- El grupo de pacientes usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP), aunque actualmente es minoritario (6%), presenta una enfermedad más avanzada y una mayor mortalidad, que se relacionan con un inicio más tardío del tratamiento antirretroviral. Es preciso, por tanto, realizar un esfuerzo especial para retener a este grupo dentro de los cuidados sanitarios.
- Las mujeres en nuestra población (16.9%) son significativamente más jóvenes que los hombres en el momento del diagnóstico del VIH probablemente debido al cribado serológico en el embarazo. Además, son mayoritariamente africanas y tienen un menor nivel de estudios y un mayor desempleo que los hombres.
- Como ocurre en otros estudios españoles, un 35% de los pacientes diagnosticados de infección por VIH son inmigrantes. Entre los pacientes

africanos, a diferencia de entre los sudamericanos, predomina la vía de transmisión heterosexual.

- La proporción de pacientes con retraso diagnóstico por presentar linfocitos CD4 menores a 350 en el momento de entrada al estudio es extremadamente alta (casi el 50%), al igual que en otros estudios españoles. Por lo tanto, es necesario intensificar las campañas educativas de prevención y diagnóstico a nivel sanitario y poblacional (por ejemplo, una mayor implementación de la Guía de diagnóstico precoz de la infección por VIH entre los profesionales sanitarios y la autorrealización de pruebas serológicas en las personas con prácticas de riesgo).
- En nuestro estudio se constata un buen seguimiento de las recomendaciones de las guías nacionales e internacionales en cuanto a la importancia del inicio precoz del TAR tras el diagnóstico de la infección por VIH, que ha llevado a acortar los periodos de tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio del TAR (6,5 meses antes de junio de 2015 vs. 2,77 meses después de esa fecha).
- Por último, cabe destacar que los pacientes de la OSI Bilbao-Basurto tienen una excelente cobertura del tratamiento antirretroviral (93%), con una elevada proporción de pacientes con carga viral indetectable en su seguimiento (92,3%) y que la inmensa mayoría no abandona los cuidados sanitarios (96,7%).

8. AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Josu Baraia-Etxaburu, especialista en Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitario de Basurto, por su gran implicación y asesoramiento en este trabajo, y sobre todo por la motivación y el apoyo recibido.

Al la Dra. Josefina López de Munain, especialista en Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitario de Basurto, por su colaboración en el análisis estadístico.

A los facultativos del Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitario de Basurto, por su colaboración en la recogida de datos y por su implicación en el cuidado diario de estos pacientes.

A Guillermo García-Alfageme, *data manager* del Servicio de Enfermedades Infecciosas, por su colaboración en facilitar los datos de la cohorte CoRIS.

Y por último, a todos los pacientes con infección por VIH, que han hecho posible este estudio y a quienes van dirigidos nuestros esfuerzos para mejorar su atención diaria.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Gottlieb MS, Schroff R, Schanker HM, et al. HIV/HCV. Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men. N Engl J Med 1981; 305: 1425-31.
2. Centers for Disease Control. HIV/HCV. Kaposi's and Pneumocystis carinii pneumonia among homosexual men. MMWR 1981; 25: 305-8.
3. UNAIDS Data 2017. UNAIDS/JC2910E.
4. Justman J, Reed JB, Bicega G, et al. Swaziland HIV incidence measurement survey (SHIMS): a prospective national cohort study. Lancet HIV 2017; 4: 83-92.
5. Quinn TC. Global epidemiology of HIV infection. UpToDate [Internet]. 2017 [actualizado en Jul 2017; citado Mar 2018]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/global-epidemiology-of-hiv-infection?search=epidemiology%20HIV&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
6. European Centre for Disease Prevention and Control. World Health Organization. HIV/AIDS Surveillance in Europe 2017. 2016 Data.
7. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Ministerio de Economía y Competitividad, Gobierno de España.

- Vigilancia Epidemiológica del VIH y Sida en España 2016. Actualización 30 de junio de 2017. Noviembre, 2017.
8. Osakidetza. Departamento de Sanidad y Consumo. Gobierno Vasco. 25 Urte GIB/HIESA Euskadin. 1984-2009. 25 Años de VIH/SIDA en el País Vasco.
 9. Osakidetza. Departamento de Salud. Gobierno Vasco. Memoria 2016. Hiesa eta Sexu Transmisiozko Infekzioen Plana. Plan del Sida e Infecciones de Transmisión Sexual.
 10. Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III. La Unidad de la Cohorte de la Red de Investigación en Sida (CoRIS). 2017: 1-41.
 11. Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III. Documentación de la Cohorte Multicéntrica de adultos con Infección por VIH (CoRIS). Agosto, 2017: 1-94.
 12. Ledergerber B, von Oberbeck J, Egger M, et al. The Swiss HIV Cohort Study: rationale, organization and selected baseline characteristics. *Soz Präventivmed* 1994; 39: 387-394.
 13. The UK Collaborative HIV Cohort Steering Committee. The creation of a large UK-based multicentre cohort of HIV-infected individuals: The UK Collaborative HIV Cohort (UK CHIC) Study. *HIV Medicine* 2004; 5: 115-24.
 14. Moroni M, on behalf of ICONA Study Group. Sex differences in HIV-1 viral load and progression to AIDS. *Lancet* 1999; 353: 589-91.
 15. Mocroft A, Katlama C, Johnson AM, et al. AIDS across Europe, 1994-98: the EuroSIDA study. *Lancet* 2010; 356: 291-6.
 16. Suárez-Lozano I, Fajardo JM, Garrido M, Roca B, García-Alcalde ML, Geijo P, et al. Epidemiological trends of HIV infection in Spain: preventative plans have to be oriented to new target populations (Spanish VACH Cohort). *AIDS*. 2002; 16(18):2496-9)

17. Centers for Disease Control. Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS Among Adolescents and Adults. CDC, RR17. MMWR 1992: Vol. 41.
18. INSIGHT START Study Group IS; Lundgren JD, Babiker AG, et al. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *N Eng J Med* 2015; 373:795-807.
19. Sax PE. Acute and early HIV infection pathogenesis and epidemiology. UpToDate [Internet]. 2017 [actualizado en Jul 2017; citado Mar 2017]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/acute-and-early-hiv-infection-pathogenesis-and-epidemiology?search=epidemiology%20HIV&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2
20. Suárez-García I, Sobrino-Vegas P, Dalmau D, et al. Clinical outcomes of patients infected with HIV through use of injected drugs compared to patients infected through sexual transmission: late presentation, delayed anti-retroviral treatment and higher mortality. *Addiction* 2016; 111: 1235-45.
21. Hagan H, Jordan AE, Neurer J, et al. Incidence of sexually transmitted hepatitis C virus infection in HIV-positive men who have sex with men. *AIDS* 2015; 29: 2335-45.
22. Aghaizu A, Wayal S, Nardone A, et al. Sexual behaviours, HIV testing, and the proportion of men at risk of transmitting and acquiring HIV in London, UK, 2000-13; a serial cross-sectional study. *Lancet HIV* 2016; 3: 431-40.
23. Van Sighem A, Vidondo B, Glass TR, et al. Resurgence of HIV infection among men who have sex with men in Switzerland: mathematical modelling study. *PLoS One* 2012; 7: e44819.
24. Sobrino-Vegas P, Gutiérrez F, Berenguer J y cols. La cohorte de la red española de investigación en sida y su biobanco; organización, principales resultados y pérdidas al seguimiento. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011; 29: 645-53.

25. The Swis HIV Cohort Study. Cohort profile: the Swis HIV Cohort Study. *Int J Epidemiol* 2010; 39: 1179-89.
26. Muñoz Sánchez J. Epidemiología, presentación clínica y supervivencia de los pacientes con sida en el País Vasco. Variaciones y tendencias en el tiempo. Tesis Doctoral. Bilbao, Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibersitatea, 1998.
27. Sobrino-Vegas P, Monge Corella S, Serrano-Villar S, et al. Incidence of hepatitis C virus (HCV) in a multicenter cohort of HIV-positive patients in Spain 2004-2011; increasing rates of HVC diagnosis but not of HCV seroconversions. *PLoS One* 2014; 9: e116226.
28. Feuillet P, Lert F, Tron L, Aubriere C, Spire B, Dray-Spira R and the Agence Nationale de Recherche sur le Sida et les Hépatites Virales (ANRS)-VIH: Enquête sur les personnes atteintes (Vespa2) Study Group. Prevalence of and factors associated with depression among people living with HIV in France. *HIV Med.* 2017; 18(6): 383-394
29. Keiser O, Spoerri A, Brinkhof MWG, Hasse B, Gayet-Ageron A, Tissot F et al. Suicide in HIV-Infected Individuals and the General Population in Switzerland, 1988-2008. *Am J Psychiatry.* 2010; 167(2):143-150.
30. Peeters M, Jung M, Ayoub A. The origin and molecular epidemiology of HIV. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2013; 11(9):885-896.
31. Caro-Murillo AM, Castilla J, Pérez-Hoyos S y cols. Cohorte RIS de pacientes con infección por VIH sin tratamiento antirretroviral previo (CoRIS): metodología y primeros resultados. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2007; 25: 23-31.
32. Caro-Murillo AM, Gil Luciano A, Navarro rubio G y cols. Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en diferentes grupos de edad: implicaciones potenciales para la prevención. Cohorte CoRIS. *Med Clin (Barc)* 2010; 134: 521-7.

33. Sax PE. Acute and early HIV infection. Treatment. [http://www.uptodate.com/contents/acute-and-early-HIV-infection-treatmentprint? source=see_link](http://www.uptodate.com/contents/acute-and-early-HIV-infection-treatmentprint?source=see_link) (citado: 4/12/2017).
34. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Guía de recomendaciones para el diagnóstico precoz del VIH en el ámbito sanitario. 2014.
35. GESIDA. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Gobierno de España. Documento de consenso de GESIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Actualización enero 2013.
36. GESIDA. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Gobierno de España. Documento de consenso de GESIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Actualización enero 2014.
37. GESIDA. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Gobierno de España. Documento de consenso de GESIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Actualización enero 2015.
38. GESIDA. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Gobierno de España. Documento de consenso de GESIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Actualización enero 2016.
39. GESIDA. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Gobierno de España. Documento de consenso de GESIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Actualización enero 2017.
40. GESIDA. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Gobierno de España. Documento de consenso de GESIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Actualización enero 2018.

41. Günthard HF, Saag MS, Benson CA, et al. Antiretroviral drugs for treatment and prevention of HIVinfection in adults: 2016 recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. JAMA 2016; 316: 191-210.